

Pathogénie de la péripneumonie bovine État réceptif de bovins maintenus sous héparine

par M. P. DOUTRE (*)

(avec la collaboration technique de Amadou Mactar WANE et de Amadou TALL (**))

RÉSUMÉ

Afin de vérifier si l'héparine exerçait une action protectrice contre la péripneumonie bovine, une expérience contact est poursuivie au Laboratoire de Dakar fin 1973-début 1974 avec des animaux de race NDama. 6 bovins rendus infectants par injection endobronchique sont mis en contact étroit avec 7 animaux témoins sensibles et 2 bovins maintenus sous héparine par injection quotidienne intraveineuse de 37 500 à 50 000 UI de substance anticoagulante. L'évolution clinique et sérologique de chacun des lots est rapportée. Un animal sous héparine succombe de péripneumonie 56 jours après le début de la mise en contact, tandis que le second présente des séquestres encapsulés de taille variable en fin d'expérience. L'hypothèse qui tend à expliquer le processus pathogénique de la péripneumonie par l'existence d'un phénomène d'Arthus ganglionnaire primaire peut difficilement s'appuyer sur l'argument de l'action protectrice que conférerait l'héparine contre la maladie.

En 1969, PROVOST (5) présente à la 37^e session générale du Comité de l'O. I. E. une communication dans laquelle une hypothèse immuno-pathogénique de la péripneumonie bovine est avancée. Selon l'auteur : « l'atteinte lésionnelle primitive de la péripneumonie bovine est lymphatique et est consécutive à la création d'un phénomène d'Arthus intraganglionnaire dans les ganglions lymphatiques drainant le poumon (5) ». La description cinétique de l'affection et de l'apparition des lésions est effectuée d'une façon détaillée et les résultats de deux expériences tendant à confirmer l'hypothèse sont avancés. Une première expérimentation montre qu'il y a « production accélérée de lésions péripneumoniques pulmonaires par injection de sérum antipéripneumonique concomitante d'un aérosol de *Mycoplasma mycoides* » et une seconde que l'héparine confère une protection clinique. Cette seconde expérience, reposant sur une épreuve de type « contact », amène l'auteur à faire preuve néanmoins d'une certaine prudence dans l'énoncé de ses conclusions : « sans vouloir très fermement conclure car, en matière de péripneumonie, existe toujours pour l'expérimentateur l'inconnue de la résistance individuelle des bovins, on tire tout de

même l'impression que l'héparine a protégé les 2 animaux en empêchant la formation des lésions pulmonaires qui se constituaient chez les témoins ». Ces faits et la thèse de PROVOST sont repris, en 1970, par PERREAU dans un travail de synthèse sur les connaissances actuelles concernant la pathogénie de la péripneumonie contagieuse des bovidés (4).

Le Laboratoire de Dakar possède une étable aménagée spécialement pour la réalisation des épreuves d'immunité sur bovins vaccinés à l'aide de vaccins variés (2, 3) ; aussi est-il apparu intéressant de pratiquer une expérimentation particulière pour juger du rôle de l'héparine dans l'apparition de lésions péripneumoniques chez des animaux sensibles mis en contact étroit avec des bovins rendus infectants par intubation endobronchique, en présence de témoins qui eux ne reçoivent aucune injection de substance anticoagulante (1), inhibitrice spécifique des réactions d'hypersensibilité de type Arthus.

(*) Service de Bactériologie. Laboratoire national de l'Elevage et de Recherches vétérinaires. B. P. 2057, Dakar-Hann (Sénégal).

(**) Techniciens.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

I. Matériel

a) Choix des bovins

Les bovins utilisés appartiennent à la race NDama. Tous ces taurins ont été achetés, en fin de saison des pluies, dans la région de Kédougou (Sénégal Oriental), zone non touchée par les campagnes de vaccination, car la maladie y est inconnue. Le lot très homogène est constitué d'animaux en excellent état à sérologie négative. L'expérience acquise lors de la poursuite des précédents tests d'immunité (2, 3) a démontré la nécessité d'utiliser des sujets de taille identique offrant un degré d'embonpoint semblable. Aucun individu n'a succombé en cours d'expérimentation pour des causes étrangères à la péripneumonie (blessures, misère physiologique, cachexie liées à l'impossibilité d'atteindre les mangeoires).

b) Héparine

L'héparine utilisée est présentée sous forme lyophilisée (*) en flacon contenant 25 000 UI (équivalant à 250 mg d'héparine à 100 UI/mg).

Chez l'homme, cette substance employée aux doses de 20 000 à 75 000 UI, en perfusion ou en injections intraveineuses répétées chaque jour, exerce une action anticoagulante lors d'infarctus du myocarde et d'accidents thrombo-emboliques. A la dose plus faible de 2 500 UI, par voie intraveineuse, injectée bi-quotidiennement, on n'observe pas d'action anticoagulante mais un effet anti-athéroscléreux, anti-inflammatoire et anti-allergique.

II. Méthode

Six bovins infectés expérimentalement par voie endobronchique selon la méthode classique (2, 3) (n°s 333, 321, 344, 343, 335, 334) sont mis en contact étroit dans une étable spécialement aménagée (ferme de Sangalkam) avec 7 bovins témoins sensibles (n°s 328, 341, 322, 399, 339, 338, 323) et 2 animaux maintenus sous héparine (n°s 340, 345) par une injection intraveineuse quotidienne de 37 500 à 50 000 UI d'héparine (maximum pendant les 10 premiers jours). Les injections ont commencé 3 jours avant la mise en contact et se sont poursuivies jusqu'à la mort

naturelle ou l'abattage des 2 sujets intéressés, et ceci sans que des troubles hémorragiques secondaires n'aient été remarqués.

L'intubation des animaux destinés à devenir infectants est effectuée 15 jours avant la mise en contact (jour J₀), laquelle a duré 93 jours. A ce moment, les 4 animaux survivants sont sacrifiés et autopsiés (examen de l'appareil respiratoire, récolte pour ensemencement des ganglions trachéo-bronchiques). A cette date, en effet, le stock d'héparine disponible est épuisé et il apparaît inutile de poursuivre l'expérience.

Le nombre des animaux maintenus sous héparine a été réduit à 2 en raison du prix élevé de la substance anticoagulante injectée pendant un temps prolongé. Chaque semaine, tous les bovins sont régulièrement saignés et suivis sur le plan sérologique (agglutination sur lame, puis fixation du complément, recherche des précipitines et de l'antigène circulant par précipito-diffusion en gélose). Il est à noter que, pour les 2 bovins maintenus sous héparine, les réactions sérologiques ont été effectuées avec du plasma (centrifugation) car aux doses utilisées, l'héparine exerce une action anticoagulante manifeste.

RÉSULTATS. ÉVOLUTION DES ANIMAUX

L'évolution sérologique de tous les animaux ayant pris part à l'expérience est présentée dans le tableau ci-après (fixation du complément, Kolmer : réactions + + + +).

a) Evolution des animaux infectants

Les 6 bovins intubés sont atteints de péripneumonie le jour de la mise en contact (jour J₀). Quatre succombent à la maladie entre le 17^e et le 24^e jours qui suivent la réunion de tous les animaux (n°s 333, 321, 343, 335) en présentant des lésions volumineuses. Le n° 344 meurt à J₀ + 44 en offrant les mêmes lésions. Le n° 334 est sacrifié en fin d'expérience, il présente un énorme et unique séquestre pulmonaire encapsulé (18 × 12 × 7 cm) d'où est isolé *M. mycoides*.

b) Evolution des animaux témoins sensibles

Tous contracteront la maladie et prendront le relais des bovins intubés en tant qu'animaux infectants potentiels. Le n° 341 meurt, après 37 jours, le 399 après 51 jours, le 339 après 72 jours, le 323 après 86 jours de mise en contact.

(*) Héparine lyophilisée Choay.

Evolution sérologique des différents lots d'animaux (fixation du complément-Kolmer).

N° des animaux		J ₀	+10	+17	+24	+30	+37	+44	+51	+58	+65	+72	+79	+86	+93	Autopsie
333	Animaux infectants	1/40	1/320	1/320	+1.p.											
321		1/80	1/320	1/320	+1.p.											
344		1/20	1/320	1/320	1/320	1/640	1/320	+1.p.								
343		1/320	1/320	1/320	+1.p.											
335		1/80	1/320	1/320	+1.p.											
334		1/80	1/320	1/320	1/320	1/320	1/640	1/640	1/640	1/160	1/160	1/160	1/160	1/160	1/160	Séquestres
328	Témoins sensibles		1/10	1/10	1/20	1/10	1/10	1/10	1/320	1/320	1/320	1/320	1/640	1/320	1/320	Séquestres
341			1/10	1/10	1/10	1/40	+1.p.									
322			1/5	1/5	1/5	1/10	1/10	1/40	1/80	1/80	1/80	1/160	1/160	1/160	1/160	Séquestres
399			1/5	1/5	1/5	1/10	1/10	1/40	+1.p.							
339			1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/80	1/160	+1.p.				
338			1/5	1/5	1/5	1/5	1/10	1/10	1/40	+1.p.						
323	Héparine		1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/10	1/10	1/10	1/320	1/640	+1.p.		
340			1/10	1/10	1/20	1/10	1/10	1/10	1/80	+1.p.						
345			1/5	1/5	1/10	1/5	1/10	1/5	1/80	1/80	1/80	1/160	1/320	1/160	1/160	Séquestres

+l.p. = mort avec lésions péripneumoniques ; Séquestres : pour la taille, voir le texte.

Tous ces bovins offrent les lésions pulmonaires caractéristiques de la péripneumonie. Les n°s 328 et 322 sont abattus à J₀ + 93, le premier montre un petit séquestre d'environ 3 cm × 3 cm, le second, 2 séquestres encapsulés d'environ 8 cm × 5 cm et 3 cm × 3 cm d'où est isolé *M. mycoides*. Présentant une sérologie hautement positive au moment de la sacrification, ces animaux doivent être considérés comme des porteurs chroniques dont la vie risquait de se prolonger encore fort longtemps...

c) Evolution des animaux maintenus sous héparine

51 jours environ après le début de la mise en contact, les 2 bovins maintenus sous héparine toussent et offrent une sérologie nettement positive (fixation au 1/80). 6 jours plus tard (exactement à J₀ + 57), le n° 340 succombe et révèle à l'autopsie des lésions pulmonaires volumineuses (voir photographie) qui signent sans discussion l'atteinte de la péripneumonie. Le n° 345 voit son taux d'anticorps augmenter (fixation jusqu'au 1/320), abattu à J₀ + 93, son poumon présente à l'autopsie une dizaine de séquestres encapsulés, d'où *M. mycoides* est isolé. Cet animal, comme les n°s 334, 328, 322, est devenu porteur chronique.

Ainsi donc, dans l'expérience qui vient d'être décrite, des bovins maintenus sous héparine n'apparaissent pas protégés contre la maladie transmise par des animaux infectants. Il est à noter que des doses d'anticoagulants supérieures ou égales à 15 fois celles utilisées par PROVOST (A.) n'ont pas conféré la protection observée par cet auteur.

CONCLUSION

Que peut-on conclure de ces résultats nettement opposés à ceux obtenus et décrits par certains auteurs (Tchad) ? La plus grande sensibilité des taurins (NDama) est-elle en cause ? Les expériences « contact » réalisées à Dakar sont-elles plus « violentes » ? Sont-elles menées dans des conditions qui rendent maximales les chances de contamination des animaux sensibles ? Ou bien, existe-t-il une ou plusieurs autres explications ? Il est difficile d'apporter une réponse satisfaisante à l'ensemble de ces questions. Quoi qu'il en soit, l'hypothèse qui se propose d'expliquer le processus pathogénique de la péripneumonie par un phénomène d'Arthus ganglionnaire primaire peut difficilement s'appuyer sur l'argument de l'action protectrice que conférerait l'héparine.



Coupe du poumon du bovin n° 340 maintenu depuis 60 jours sous héparine : lésions péripneumoniques.

SUMMARY

Contagious bovine pleuropneumonia pathogeny. Receptive state of cattle held under heparine

In order to check if heparin has a protective effect against CBPP, an « in-contact » experiment was carried out in Dakar Laboratory at the end of 1973 and the onset of 1974 on taurine cattle (NDama breed). 6 animals, made infectant by endobronchial inoculation, were mixed in closed contact with 7 sensitive controls and 2 animals held under heparine by a daily intravenous injection of 37 500 to 50 000 UI of anticoagulant substance. The clinical and serological evolution of each batch is reported. One animal held under heparine died of CBPP 56 days after the beginning of the experiment, whereas the other showed, *at post mortem* examination, walled sequestra of various size when slaughtered at the end of the experiment. The theory which tends to explain the pathogenic process of CBPP by the development of a primary Arthus allergy phenomenon in the pulmonary lymph-nodes cannot be supported easily by the fact of a protective effect of heparin against the disease.

RESUMEN

Patogenia de la perineumonía bovina. Estado receptivo de bovinos habiendo recibido heparina

Para comprobar la acción protectora de la heparina contra la perineumonía bovina, se sigue efectuando un experimento contacto en el laboratorio de Dakar al fin de 1973 y al principio de 1974 con animales de raza NDama.

Seis bovinos vueltos infectantes por inyección endobronquial están puestos en contacto estrecho con 7 animales testigos sensibles y 2 bovinos habiendo recibido heparina por inyección diaria intravenosa de 37 500 a 50 000 UI de sustancia anticoagulosa. Se indica la evolución clínica y serológica de cada uno de los lotes. Un animal habiendo recibido heparina muere a causa de perineumonía 56 días después del principio del contacto mientras que el segundo muestra

secuestros encapsulados de tamaño variable al fin de la experiencia. La hipótesis que contribuye a explicar el proceso patogenico de la perineumonía por la existencia de un fenómeno de Arthus ganglionar primario puede difícilmente apoyarse sobre el argumento de la acción protectora de la heparina contra la enfermedad.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAMUS (P. S.), HICKS M.) et ROSENBERG (R. D.). Anticoagulant action of heparin. *Nature*, 1973, **246** (5432) : 355-357.
2. DOUTRE (M. P.) et CHAMBRON (J.). Valeur de l'immunité conférée par un vaccin antipéripleumonique lyophilisé préparé à l'aide de la souche T₁. *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1970, **23** (2) : 163-179.
3. DOUTRE (M. P.), CHAMBRON (J.) et BOURDIN (P.). Valeur de l'immunité conférée par un vaccin mixte antibovipestique-antipéripleumonique lyophilisé préparé à l'aide de la souche T₁ (S-R). *Rev. Elev. Méd. vét. Pays trop.*, 1970, **25** (1) : 1-14.
4. PERREAU (P.). Connaissances actuelles sur la pathogénie de la péripleumonie contagieuse des bovidés. *Rev. Path. comp. Méd. exp.*, 1970, **70** (7-6-811) : 247-252.
5. PROVOST (A.). Recherches immunologiques sur la péripleumonie XII. Conception immunopathogénique de la maladie. XXXVII^e session générale du Comité de l'O. I. E., Paris, mai 1969, rapport, n° 113, 24 p.